Aus der Medizinischen Klinik der Universität Bonn
Direktor: Professor Dr. Martini

Zur Epidemiologie der Pneumokokkenpneumonie.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Bonn.

✱

Vorgelegt am 12. Mai 1939

von

Martha Kölle
Ärztin
aus Kassel

Bonn 1939.
Anton Brand, Bonn.

Gedruckt
mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Bonn.

Referent: Oberarzt Dozent Dr. Heymer
Korreferent: Prof. Dr. Martini.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die Mortalität an Pneumokokkeninfektionen, in erster Linie an Lungenentzündungen, steht nach Gundel den Sterbeziffern an bösartigen Erkrankungen zahlenmäßig nicht viel nach; sie nimmt in einer Reihe von Großstädten Europas die zweite Stelle nach den Herz- und Gefäßkrankheiten ein, ist somit teilweise sogar höher als die Sterblichkeit an Lungentuberkulose. Nach Morris und Farley beträgt die Mortalität an Pneumonie 20—25% aller großen Statistiken; es stellt danach die Erkrankung an kruppöser Pneumonie eine der häufigsten Todesursachen des Menschen dar. Aus diesem Grunde muß eine genaue Erforschung des Pneumonieproblems für die Klinik von großem Interesse sein. Darüber hinaus kommt ihm noch eine große soziale Bedeutung zu, da von der Erkrankung in einem sehr hohen Prozentsatz gerade die erwerbstätigen Altersgruppen von 20—50 Jahren befallen werden.

Nicht nur für die Entstehung der Pneumonie können die Pneumokokkeninfektionen die ursächliche Rolle spielen. Dieselben Erreger werden auch bei vielen otitischen Erkrankungen, ebenso bei Entzündungen der Meningen und des Peritoneums nachgewiesen. Andererseits sind die Pneumokokken nicht für alle Pneumoniefälle verantwortlich zu machen. Das klinische Krankheitsbild der Pneumonie, wie es seit Laennecs Beschreibung geläufig ist, wird jedoch in der Mehrzahl der Fälle durch Pneumokokken hervorgerufen. Nur im Hinblick auf diese Pneumokokkenpneumonie gelten die im folgenden berührten Fragen der Pathogenese, Epidemiologie und Therapie.

Da nicht allein Pneumokokken als Krankheitserreger der Pneumonie in Frage kommen, ist zur Diagnose der Pneumokokkenpneumonie der bakteriologische Erregernachweis unbedingt erforderlich.

Zur Diagnose des Pneumokokkus dient:

1. der morphologische,
2. der kulturelle,
3. der serologische und
4. der Nachweis im Tierversuch.

Morphologisch kommt der Erreger der Pneumokokkenpneumonie als ein lanzettförmiger Doppelkokkus von meist ovaler Form zur Beobachtung. Charakteristisch ist für ihn seine Fähigkeit zur Kapselbildung. Diese Kapselbildung ist diagnostisch von großer Wichtigkeit. Bei den nach Gram gefärbten Ausstrichpräparaten des Ausgangsmaterials kommen die Pneumokokken intensiv, die Kapsel dagegen nur als schwach oder gar nicht gefärbter Hof zur Darstellung. Dieses charakteristische Kapselbildungsvermögen des Pneumokokkus geht im allgemeinen auf künstlichem festen Nährboden verloren, während es bei Fortzüchtung im Tierversuch erhalten bleibt.

Aus den oben angeführten Gründen ist die morphologische Untersuchung und Diagnose des Ausgangsmaterials — meist Sputum der Pneumoniekranken — bei der kruppösen Pneumonie von einiger Wichtigkeit. Ein Typ, der diagnostisch durch seine deutliche Kapsel- und starke Schleimbildung wenig Schwierigkeiten macht, ist der als Pneumokokkus mucosus bekannte Typ III. Dieser Typ III der Pneumokokken unterscheidet sich in der Kultur infolge seines schleimigen Wachstums auf Traubenzuckerblutagarsubstrat von den übrigen Pneumokokkentypen, die morphologisch und kulturell nicht voneinander zu trennen sind. Wenn auch die morphologische Untersuchung zur Pneumokokkendiagnose in keiner Weise ausreichend ist, so kann doch der Nachweis des Pneumokokkus im Ausgangsmaterial durch ein einfaches, nach Gram gefärbtes Ausstrichpräparat mit einiger Sicherheit erbracht werden.

Neben dem morphologischen Nachweis ist die Aussaat des Untersuchungsmaterials auf Nährböden als weiteres diagnostisches Hilfsmittel heranzuziehen. Bei der Diagnose des Pneumokokkus aus Kulturen ist von Bedeutung, daß der Pneumokokkus außerhalb des menschlichen oder tierischen Organismus, d. h. wenn er auf künstlichen Nährböden gezüchtet wird, das charakteristische Kapselbildungsvermögen verliert. Für die Aussaat des Pneumokokkus eignen sich am besten Serum- oder Blutagarnährböden. Auf letzterem wachsen die Pneumokokken als grüne Kolonien. Man bringt auf die Nährböden entweder das Ausgangsmaterial — das Sputum des Pneumonikers — oder das Herzblut aus dem Mäuseversuch.

Da sich in dem zur Pneumokokkendiagnose zur Verfügung stehenden Material häufig neben dem als Krankheitserreger in Frage kommenden Mikroorganismus noch eine Reihe anderer Keime findet, so ist außer der morphologischen und kulturellen Untersuchung durchweg noch der Tierversuch durchzuführen. Diese letztgenannte Methode zur Pneumokokkendiagnose ist allen anderen in ihrer Zuverlässigkeit unbedingt überlegen. Es kommt bei Tierpassagen nicht zu einer Virulenzminderung der Erreger, wie sie die Folge der Fortzüchtung auf künstlichen Nährböden ist. Für die Ausführung dieses Tierversuches werden 0,2—0,5 ccm des Sputums Mäusen intraperitoneal beigebracht. Nach einiger Zeit kommt es bei pneumokokkenhaltigem Sputum zum Tode der infizierten Maus durch Septikämie. Von dem Peritonealexsudat, in dem sich die Kokken reichlich vermehrt haben, wird ein einfaches Ausstrichpräparat angefertigt und nach Gram gefärbt. Außerdem wird das Herzblut des Tieres zur Aussaat auf Blutagarnährböden verwandt. Durch diesen Mäuseversuch gelingt eine Diagnose der Erreger in bedeutend kürzerer Zeit, als es durch die Untersuchung der Keime nach ihrer Aussaat auf künstlichen Nährböden möglich ist.

Die Typenzugehörigkeit der Pneumokokken wird durch die Agglutinationsreaktionen bestimmt mit Hilfe von Pneumokokkenimmunserum. Der avirulente Pneumokokkus unterscheidet sich von den von Gundel als „echten" Pneumokokken bezeichneten Mikroorganismen der bekannten Typen I—III und von der Gruppe X vor allem durch die fehlende Tierpathogenität. Hieraus geht schon die ausschlaggebende Bedeutung des Tierversuches für die Pneumokokkendiagnose und -differentialdiagnose hervor.

Außer dem Tierversuch an der weißen Maus dient als weiteres wichtiges Unterscheidungsmerkmal der echten Pneumokokken von ähnlichen Mikroorganismen, z. B. den Streptokokken der Mundhöhle, die Optochinlöslichkeit und Galleempfindlichkeit der Pneumonieerreger. Hinzu kommt noch ihre Fähigkeit zur Vergärung von Inulin, die gegen ähnlich wachsende Streptokokken differentialdiagnostisch verwertbar ist.

Die Pneumokokken bilden immunbiologisch keine Einheit, sondern zerfallen in verschiedene Typen ,die weder morphologisch noch kulturell, sondern nur durch agglutinierende Sera diagnostisch zu unterscheiden sind. Grundlegend für diese serologische Typendifferenzierung waren die Arbeiten von Neufeld und Haendel aus dem Jahre 1909, die nachwiesen, daß der Pneumokokkus, der weitaus häufigste Erreger der kruppösen Pneumonie, kein einheitlicher Mikroorganismus ist, sondern aus mehreren Arten besteht, die sich durch ihre immunbiologischen Eigenschaften streng voneinander unterscheiden.

Die ursprüngliche Einteilung der Pneumokokken bestand in ihrer Zuordnung zu den sogenannten fixen Typen I, II, III und der Gruppe IV. In letzterer wurden alle Pneumokokkenstämme zusammengefaßt, die mit den Sera der Typen I—III keine spezifischen Immunitätsreaktionen gaben. Dieser Typ IV wurde auch als Gruppe X bezeichnet, da die zugehörigen Untergruppen noch nicht genügend bekannt waren. Eine genaue Differenzierung dieser Gruppe in die heute bekannten etwa 30 Typen ist vor allem auf amerikanische Autoren zurückzuführen, die sich nach den wegweisenden Untersuchungen von Neufeld und Haendel mit der serologischen Aufteilung der zur Gruppe X gehörigen Pneumokokkenstämme befaßten. In Deutschland hat vor allem Gundel die immunbiologischen und serologischen Verhältnisse der einzelnen Pneumokokkentypen untersucht.

Die Pneumokokken des Typ I und II lassen sich weder morphologisch noch kulturell voneinander unterscheiden. Auch eine Abtrennung des Typ III allein durch die Schleimbildung seiner Kolonien ist nicht zulässig. Sie kann nämlich einmal diesem Typ unter Umständen fehlen, andererseits bei den übrigen Pneumokokkentypen gelegentlich vorkommen. Demnach kann über die Zugehörigkeit der Pneumokokken zu einem der bekannten Typen lediglich durch die serologische, nicht aber durch die morphologische Untersuchung entschieden werden. Eine solche Differenzierung in streng voneinander getrennte Gruppen hat, abgesehen von dem theoretischen Interesse, erst die heutigen Erkenntnisse auf dem Ge-

biet der Pathogenese, der Epidemiologie und der Therapie der Pneumokokkenerkrankungen ermöglicht. Insbesondere ist die Typendiagnose der Pneumokokken für die spezifische Therapie der Pneumokokkenpneumonie von grundlegender Bedeutung. Da aber ein Erfolg dieser Serumtherapie nur bei möglichst frühzeitiger Verabreichung des spezifischen Serums erwartet werden kann, ist die Schnelligkeit der Typendiagnose nicht zuletzt mit entscheidend für den therapeutischen Erfolg; sie wird ermöglicht durch den Tierversuch mit der nachfolgenden serologischen Typenbestimmung oder durch die Untersuchung mit Hilfe der Quellungsreaktion.

Die Schwierigkeiten bei dieser Typenbestimmung sind wohl mit dafür verantwortlich zu machen für die auffallend geringe Verbreitung der Serumbehandlung in Deutschland. Zahlreiche Arbeiten befaßten sich daher mit Versuchen, eine solche Differenzierung auch für die Allgemeinpraxis zugänglich zu machen. In erster Linie bevorzugte man hierfür vor allem die Agglutinationsprobe, die heute noch als absolut sichere Differenzierungsmethode an der Bonner Medizinischen Klinik angewandt wird. Für diese Probe muß eine weiße Maus mit 0,5 ccm pneumokokkenhaltigen Sputums infiziert werden. Die Agglutination kommt zustande bei Zugabe des typenspezifischen Pneumokokkenimmunserums zum Peritonealexsudat des Tieres. Oft ist schon 6—8 Stunden nach Infektion der Maus eine solche Vermehrung des eingebrachten Erregers in der Bauchhöhle eingetreten, daß man mit einer ausgezogenen Glaskapillare einen Tropfen des entstandenen Exsudats entnehmen und damit die Agglutinationsprobe durchführen kann.

Wie schon betont, muß die typenspezifische Serumbehandlung möglichst ohne Zeitverlust eingeleitet werden. Selbst die Typendifferenzierung durch den Tierversuch kann schon eine gefahrdrohende Verzögerung bedeuten, insbesondere in Anbetracht seiner schwierigen Durchführung ohne eine bakteriologische Untersuchungsstelle. Daher arbeiteten Neufeld und Haendel für die Typenschnelldiagnose die sogenannte Quellungsreaktion aus, die auch neuerdings wieder vielfach empfohlen wird. Dieser Versuch gestattet eine Typendiagnose durch eine deutliche Schwellung der Pneumokokken-

kapsel bis auf das Doppelte nach Zusatz von spezifischem unverdünntem Serum. Lippelt prüfte eingehend den Wert der Neufeld'schen Quellungsreaktion durch Kontrolluntersuchungen mit der Agglutinationsprobe. Dabei fand er eine weitgehende Übereinstimmung beider Untersuchungsmethoden. Wenn aber auch die Quellungsreaktion nur kürzere Zeit erfordert, so hat doch die Typendiagnose im Tierversuch vor allen anderen angegebenen Methoden den Vorteil der absoluten Sicherheit.

In der Folgezeit sind noch vielfach Schnellverfahren zur Typendifferenzierung direkt aus dem Sputum ohne Umweg über den Tierversuch angegeben worden, so in neuester Zeit insbesondere von v. Armstrong, Logan, Smeall. Sie beruhen alle auf der Quellungsreaktion der Pneumokokkenkapsel, die schon 1902 erstmalig von Neufeld beschrieben wurde.

Avery und Heidelberger wiesen in ihren Untersuchungen nach, daß die Träger der Typenspezifität der Pneumokokken reine Kohlehydrate sind, die in der Kapselsubstanz vorkommen und für jeden Pneumokokkentypus eine bestimmte Struktur besitzen. Diese spezifischen Kohlehydrate sollen aber nicht fähig sein, allein Antikörperbildung hervorzurufen, sondern nur zusammen mit den Proteinen der Pneumokokken. Aus diesem Grunde bezeichnet Avery die Kohlehydrate als „Restantigene". Die Proteine der Bakterien allein verursachen nur die Bildung artspezifischer, nicht aber typenspezifischer Antikörper. Es beruht also die serologische Eigenart der Pneumokokkentypen auf dem Besitz an chemisch voneinander zu trennenden Antigenen.

Nach Ansicht amerikanischer Autoren erzeugen die Pneumokokken eine lösliche Substanz, welche die Phagozytose des Kokkus verhindert. Erst nach Neutralisation dieser „S-Substanz" kann die Phagozytose beginnen, durch die in einiger Zeit das Blut vom Erreger gereinigt wird. Ungefähr zu diesem Zeitpunkt sind im Blut Schutzsubstanzen nachweisbar, deren Erscheinen im Blut nach Dochez mit dem Fieberabfall zusammentrifft.

Der Vollständigkeit halber soll in Kürze noch das Problem der Variabilität der Pneumokokken erwähnt werden, das Griffith

eingehend bearbeitet hat. Er konnte eine Umwandlung der normalen S-Form (smooth = glänzend) in die R-Form (rough) beobachten. Hierbei handelt es sich wahrscheinlich nur um ein anders geartetes Wachstum unter dem Einfluß veränderter Lebensbedingungen. Für den menschlichen Organismus konnte eine solche Umwandlung nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden. Es gilt demnach die Konstanz der Art für die Pneumokokken ebenso wie für alle anderen Bakterienarten. Eine Art- und Typenspezifität konnte auch durch zahlreiche Untersuchungen amerikanischer, englischer und deutscher Autoren nachgewiesen werden.

In dem Serum immunisierter Tiere sind ebenso wie im Rekonvaleszentenserum Immunstoffe enthalten, die sich im Mäuseschutzversuch nach Gundel nachweisen lassen. Außerdem sind nach Reinwein im Serum noch Agglutinine, Präcipitine und Bakteriotropine vorhanden, die die Phagozytose der Kokken fördern. Insbesondere die Präcipitine sollen nach Blake und Cecil durch Neutralisation der spezifischen Pneumokokkensubstanzen eine gesteigerte Phagozytose ermöglichen. Die Agglutinine dagegen scheinen nach Cecils Versuchen an Affen in erster Linie einen Schutz gegen eine drohende Septikämie darzustellen. Eine besonders intensive Anreicherung all dieser Schutzstoffe erfolgt nach Neufeld vor allem während der Krise.

Die Frage, ob mit Abheilung der Pneumonie eine Immunität des menschlichen Organismus eintritt, muß zunächst offen bleiben. Die theoretische Überlegung, daß der Antitoxingehalt des Blutes während der Heilung den Menschen gegen eine Pneumokokkenneuinfektion schützen müsse, hat sich klinisch nicht als zutreffend erwiesen. Nach wiederholt gemachten Erfahrungen kann im Gegenteil ein Mensch schon nach wenigen Wochen an einer Pneumonie desselben Pneumokokkentyps erneut erkranken. Schon allein dieser Umstand spricht gegen die Möglichkeit einer länger dauernden Immunität. Wohl aber ist eine solche für einen kurzen Zeitraum nach der Heilung zuzugeben, wenn man die erfolgreiche therapeutische Anwendung von Rekonvaleszentenserum bei der pneumokokkeninfizierten Maus berücksichtigt. Diese kurzfristige Immunität be-

ruht auf dem Antitoxingehalt des Blutes während und unmittelbar nach der Krise.

Die Tierversuche von G. und F. Klemperer wiesen schon darauf hin, daß Kaninchen nach Überstehen einer Pneumokokkeninfektion immun sind gegen spätere Infektionen mit letalen Dosen. Bull, Killian und Eguchi gelang auf den verschiedensten Wegen eine solche Immunisierung nicht nur bei Kaninchen, sondern auch bei Mäusen, Ratten und Meerschweinchen. Als Ausdruck der bestehenden Immunität beschrieben Steinfeld und Kolmer Hautreaktionen nach intrakutaner Verabfolgung von Pneumokokken, die neuerdings von Francis als charakterisches Merkmal einer überstandenen Pneumonie bestätigt werden konnten. Nur in Fällen mit letalem Ausgang konnte diese Hautreaktion nicht beobachtet werden. Nicht allein durch die intrakutane Impfung kann die Anwesenheit von Immunstoffen im menschlichen Serum bewiesen werden; nach zahlreichen Arbeiten aus der neuesten Zeit sind hierfür auch Agglutinations- und Präzipitationsproben anwendbar oder endlich der Mäuseschutzversuch nach Neufeld und Schniter. In diesem verhindern die gebildeten Antistoffe des menschlichen Serums die Pneumokokkenseptikämie bei infizierten Mäusen. Alle beschriebenen Schutzstoffe treten im Serum von unbehandelten Pneumonikern erst zum Zeitpunkt der Krise auf, bei Durchführung einer spezifischen Therapie aber angeblich schon in einem erheblich früheren Krankheitsstadium.

Als Erreger der kruppösen Pneumonie kommen alle Pneumokokkentypen in Frage, sowohl des Typ I, II und III wie auch der Gruppe X. Weitaus am häufigsten wird der Typ I gefunden, der vor allem junge und kräftige Menschen befällt. Auf der Rachenschleimhaut Gesunder läßt er sich nur sehr selten nachweisen. Es muß daher angenommen werden, daß er von außen in den Körper gelangt und dann erst zur Erkrankung führen kann. An Typ III-Pneumonien erkranken vorwiegend ältere oder in ihrer Widerstandskraft geschwächte Menschen. Hervorgehoben wird bei diesem Typ immer die Häufigkeit der Komplikationen, die nach Cecil 63,3% beträgt. Während die Typen I und II das bekannte typische Bild

der lobären Pneumonie hervorrufen und sich klinisch also nicht unterscheiden lasen, führen die Infektionen mit Erregern aus der Gruppe X in den meisten Fällen zu herdförmigen Bronchopneumonien.

Die Typenzugehörigkeit des Pneumonieerregers ist keineswegs allein maßgebend für die Entstehung und den Verlauf des Krankheitsbildes; es spielen vielmehr Rasse, Konstitution, Alter und Empfänglichkeit des Kranken eine wesentliche Rolle. Hierher gehört die auffallend geringe Resistenz der Schwarzen gegenüber Pneumokokkeninfektionen, die von verschiedenen Autoren beobachtet wurde.

Wie aus zahlreichen Statistiken hervorgeht, sind die Pneumokokken der Typen I und II für den Menschen besonders virulent. Am wenigsten menschenpathogen sind die Typen der Gruppe X, die allerdings unter bestimmten Bedingungen zu mehr oder minder schweren Erkrankungen führen können, so z. B. bei dystrophischen und dyspeptischen Säuglingen, weiter nach Masern, Keuchhusten, Operationen, überhaupt ganz allgemein bei stark herabgesetzter Widerstandskraft. Die hohe Sterblichkeit der Typ III-Pneumonien beruht nicht auf einer Virulenzsteigerung der Erreger, sondern auf der meist schlechten Reaktionslage der betroffenen Menschen.

Nach Becker entfallen auf Typ I-Pneumokokken etwa 40% aller Pneumonien, auf Typ II 32,1%, auf Typ III 15,8% und auf Typ IV 12,1%. Übereinstimmend in allen Statistiken findet sich die Dominanz der Typen I und II.

Nach den bisherigen Ausführungen ist für die Beurteilung des Krankheitsbildes der Pneumonie die Kenntnis des Erregertypus von grundlegender Bedeutung, ferner das Alter des Patienten und schließlich das Eindringen von Krankheitserregern ins Blut. Die Häufigkeit der Bakteriämie wird von den einzelnen Autoren sehr verschieden beurteilt.

Die Auffassung, daß es sich bei der Pneumonie um eine Infektionskrankheit handelt, führte schon sehr früh zu spezifisch-therapeutischen Experimenten, für die die bakteriologischen und immunbiologischen Untersuchungen über das Pneumonieproblem die Grundlage bildeten. Die Einführung der Serumtherapie geht auf G. und

F. Klemperer zurück, die 1892 nach zahlreichen Tierversuchen zum ersten Mal die Serumbehandlung beim Menschen anwandten. Wenn die therapeutischen Erfolge ausblieben, so ist das zum großen Teil dadurch zu erklären, daß zu der Zeit eine Differenzierung der Pneumokokken in Typen nicht bekannt war. Erst Jahre später wurden diese Versuche von Klemperer durch amerikanische und englische Autoren wieder aufgenommen und weiter ausgebaut. Durch ihre Untersuchungen wurden auch in Deutschland neue Forschungen auf dem Gebiete der Serumtherapie veranlaßt. Zunächst fand noch in den deutschen Kliniken das amerikanische Serum nach Felton Anwendung. Felton war es durch ein spezielles Verfahren gelungen, das Ausgangsserum so weit zu konzentrieren, daß in 40 ccm 100 000 Einheiten enthalten waren. Als Einheit der Schutzwirkung des Serums wird dabei die Serummenge angegeben, die eine Maus gegen das Millionenfache der tödlichen Dosis von Pneumokokken schützt. Es sind jetzt solche hochwertige typenspezifische Sera im Handel, die zum Teil monovalent gegen die Typen I und II, zum Teil polyvalent gegen beide Typen gemeinsam eingestellt sind. In neuerer Zeit wird von den Behringwerken in Marburg ein Serum hergestellt, das die gleiche Konzentration wie das amerikanische aufweist, aber einen weit geringeren Gehalt an Proteinen hat.

Nach Angaben von Cecil sank nach Einführung der Serumtherapie die Sterblichkeit an Pneumokokkenpneumonie von 24% 1928/29 auf 12% in den letzten Jahren.

Übereinstimmend von allen Autoren wird die Bedeutung der frühen Serrumanwendung betont, da jeder Zeitverlust bis zur Einleitung der Serumtherapie die Heilungsaussichten erheblich verschlechtert. Auch für die Typ X-Pneumokokkenerkrankungen muß eine typenspezifische Serumbehandlung gefordert werden, wie sie in Amerika in jüngster Zeit bereits durchgeführt wird. Die Vorteile einer intravenösen oder intramusculären Serumverabreichung werden von den einzelnen Autoren verschieden beurteilt.

Aus großen statistischen Krankenberichten geht allgemein die Tatsache hervor, daß durch die Serumbehandlung eine Abkürzung des Krankheitsablaufes gegenüber den nicht spezifisch behandelten

Pneumonien erreicht werden kann. Insbesondere zeigen dies Arbeiten von Bullowa und Cecil. Nachfolgende Aufstellung aus einer Veröffentlichung von Bullowa zeigt ganz eindeutig die Überlegenheit der Serumtherapie:

	mit Serum	ohne Serum
Pneumoniefälle vom Typ I hatten		
normale Temperaturen nach 5 Tagen	16%	8%
Krisis zwischen 5.—9. Tag	68%	48%
Nach 10 oder mehr Tagen	12%	40%.

Die ersten Behandlungserfolge mit dem typenspezifischen Serum wurden an einem sehr zahlreichen Krankengut in amerikanischen Kliniken von Cecil, Bullowa, Plummer u. a. nachgeprüft. Die veröffentlichten Statistiken bestätigten aufs neue die günstige Heilwirkung des Pneumokokkenserums, insbesondere bei Typ I-Infektionen. Nach den letzten Mitteilungen konnten durch die modernen Serumpräparate die Todesfälle an kruppöser Pneumonie um 50% vermindert werden. Bullowa und Cecil geben sogar bei spezifischer Behandlung in den ersten drei Krankheitstagen eine Letalität von nur 5% an.

Auch in Europa konnten mit der Serumtherapie ähnlich gute Erfolge erzielt werden. So berichtete Nissen an Hand zahlreicher Beobachtungen über die ersten therapeutischen Versuche mit dem typenspezifischen Antipneumokokkenserum in Kopenhagen. Bei einer Mindestdosis von 60 000 Einheiten sank durch die Serumbehandlung die Letalität von 42% auf 5%.

Verhielt man sich in Deutschland gegenüber der Serumbehandlung der Pneumonie ziemlich zurückhaltend, in vielen Fällen sogar ablehnend, so ist diese Einstellung zu erklären durch die geringe Wirksamkeit der früheren deutschen Antipneumokokkenseren. Als erster konnte Krehl an einem größeren Krankengut die ausgezeichnete Wirksamkeit der Serumbehandlung nachweisen. Seine Ergebnisse wurden von v. Voithenberg, insbesondere für die Infektionen mit Typ I und II, bestätigt. Auch diese Autoren fanden ebenso wie die Amerikaner einen günstigeren therapeutischen Erfolg

bei möglichst frühzeitiger Serumverabreichung. Noch bis zum 5. Krankheitstag kann nach Quincke das Serum gegeben werden, ohne daß sich die Heilungsaussichten wesentlich verschlechtern. In neuester Zeit stammen von Becker Beobachtungen über die Serumwirkung bei 180 Pneumoniekranken. Von ihm wurde erstmalig das bedeutend verbesserte und wirksamere monovalente Serum der Behringwerke angewandt, von dem er 100 ccm intramusculär injizierte. Nach ihm ist auch durch diese Applikationsart eine genügend schnelle und ausreichende Wirkung gewährleistet, sodaß sich die von amerikanischen und englischen Autoren empfohlene intravenöse Verabfolgung erübrigt.

Während noch 1928 auf dem Kongreß für Innere Medizin in Wiesbaden die Ansichten über den Wert der Serumtherapie auseinandergingen (Krehl, Morawitz, Hallermann u. a. sprachen sich für sie, Volhard dagegen aus), haben die eben angeführten zahlreichen Behandlungserfolge doch zu einer weitgehenden Anerkennung der großen Bedeutung des spezifischen Serums geführt. Mit dazu beigetragen hat die Herstellung des hochkonzentrierten Serums durch die Behringwerke, wodurch die früher erforderlichen großen Serummengen mit all ihren Komplikationsgefahren vermieden werden konnten. Einen gewissen Einfluß haben auch die Veröffentlichungen aus Amerika gehabt, so insbesondere die Versuche Bullowas, der seine Ergebnisse in nachfolgender Tabelle zusammengefaßt hat:

Typ	Zahl der Fälle	Todesfälle in %	
		mit Serum	ohne Serum
I	266	19	23
II	176	35	45
III	82	33	29
IV	313	24	26

Ein sicherer Erfolg von der Serumbehandlung kann nur dann erwartet werden, wenn das jeweils verabfolgte Serum dem spezifischen Erregertyp entspricht. Der therapeutische Wert dieser Behandlung läßt sich auch nur dann endgültig beurteilen, wenn die Typen-

differenzierung durchgeführt wird. Dabei hat sich gezeigt, daß der günstigste Einfluß auf Pneumonien vom Typ I und II zu erzielen ist. Die Ergebnisse beim Typ III sind zunächst noch umstritten. Aussichtslos ist ebenso wie jede andere Therapie auch die Serumbehandlung bei der Pneumokokkensepsis. Wohl aber läßt sich eine solche durch frühzeitige Serumanwendung unter Umständen verhindern, da hierdurch nach Alston die bakteriziden Eigenschaften des Blutes zunehmen. Neben der spezifischen Therapie ist eine symptomatische, insbesondere die Stützung von Herz und Kreislauf, keineswegs überflüssig.

Die Nachteile der Serumbehandlung bestehen lediglich in den Nebenwirkungen, und zwar 1) Temperaturreaktionen mit Schüttelfrost, 2) anaphylaktische Reaktionen (15—20 Minuten nach der Injektion) und 3) Serumkrankheit.

Wie für die Durchführung der spezifischen Serumtherapie die Typendifferenzierung und Typenverteilung von grundlegender Bedeutung ist, so auch für das Verständnis der Pathogenese der menschlichen Pneumokokkeninfektionen. Wegweisend für die Pathogenese der Pneumokokkenerkrankungen waren die Arbeiten von Neufeld und Haendel. Danach sind die Unterschiede in der Virulenz der Erreger bedingt durch die Typenzugehörigkeit. Es sei in diesem Zusammenhang nur hingewiesen auf den Virulenzunterschied zwischen den Pneumokokken der fixen Typen I—III und den Typen der Gruppe X. Mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit besteht zwischen der jeweiligen Virulenz der Erreger und der Pathogenese der menschlichen Pneumokokken erkrankungen ein Zusammenhang.

Zur Erkrankung an einer kruppösen Pneumonie kommt es nach neueren Anschauungen durch exogene Infektionen, d. h. durch Aspiration virulenter Pneumokokken. Zur Entstehung der Krankheit ist darüber hinaus aber noch unbedingte Voraussetzung eine gleichzeitig bestehende geeignete Reaktionslage des Organismus, die Disposition. Da diese beiden zum Zustandekommen der Pneumokokkenpneumonie erforderlichen Momente verhältnismäßig selten zusammentreffen, so läßt sich hierin die Erklärung dafür finden, daß dieses Krankheits-

bild trotz weitester Verbreitung der Erreger nicht häufiger angetroffen wird. Auch die große Seltenheit von Pneumonieepidemien ist wohl darauf zurückzuführen. Diese Tatsache hat die frühere Zuordnung der kruppösen Pneumonie zu den Autoinfektionen veranlaßt. Für diese nämlich ist charakteristisch die entscheidende Bedeutung der Resistenzminderung des Organismus und das dadurch bedingte sporadische Auftreten, während für die Erkrankungen mit exogener Infektion mehr oder weniger ausgedehnte Epidemien kennzeichnend sind.

Eine solche Einordnung der Pneumonie unter diese Autoinfektionen ist in neuerer Zeit mehr und mehr durch die Erkenntnis verdrängt worden, daß in den Krankheitsfällen mit den Pneumokokkentypen I—III als Erreger exogene Infektionen vorliegen müssen. Die Entstehung dieses Infektes kann man sich am besten wohl folgendermaßen vorstellen. Es siedeln sich auf der Schleimhaut primär Bakterien an, die sich auf ihr saprophytär vermehren. Durch die Schleimhaut dringen sie dann ins Körperinnere ein. Über die Art und Weise der Invasion — ob durch Epitheldefekte oder auch durch die intakte Schleimhaut — sind zahlreiche Untersuchungen angestellt worden, so unter anderen von Maugeri, der ein Eindringen der Bakterien auch durch das unverletzte Epithel für möglich hält. Dabei ist die Menge der einwandernden Bakterien einerseits von ihrer Vermehrungsfähigkeit und ihrer Anwesenheit in den oberen Luftwegen abhängig, andererseits von dem Zustand der Schleimhaut. So erklärt es sich, daß eine geschädigte Schleimhaut — mag es sich nun um eine exogene Schädigung oder eine solche durch die Bakterien selbst handeln — eine ungleich größere Bakterienmenge eindringen läßt als eine intakte. Auf den durch die Bakterieninvasion gesetzten Reiz kommt es relativ zur verstärkten Leukozytenauswanderung aus dem Gewebe auf die Oberfläche und gleichzeitig zu erhöhter Schleimsekretion. Ein großer Teil der eingedrungenen Erreger wird durch die Leukozyten phagozytiert und mit dem Schleim zusammen nach außen befördert. Es stehen nach den Untersuchungen von Maugeri Invasionsgeschwindigkeit der Erreger in die Schleimhaut und deren Virulenz in enger Beziehung zueinander. Apathogene Keime dringen

danach langsam durch das Epithel, werden gleich von den phagozytierenden Leukozyten eingeschlossen und so vernichtet, während die pathogenen mehr oder minder schnell ins Körperinnere gelangen.

Eingehende Untersuchungen über die verschiedene Durchlässigkeit der einzelnen Schleimhautgebiete sind von Krischnamurti durchgeführt, der die Invasionsverhältnisse nach Aufbringung von Pneumokokkenkulturen auf die Nasen- und Rachenschleimhaut von Tieren in Gewebsschnitten zu verschiedenen Zeitpunkten genauestens zu klären versuchte. Nach seinen Arbeiten kommen gleichzeitig zwei Vorgänge zur Beobachtung, einerseits das Eindringen von zunächst saprophytisch wuchernden Keimen durch das Epithel, andererseits als Reaktion des Körpers die Mobilisierung von Leukozyten.

Neben der örtlichen Schleimhautschädigung kommt als besonders wichtiges Moment für die Pathogenese der Pneumonie die Herabsetzung der Widerstandskraft des gesamten Organismus gegenüber dem eindringenden Erreger hinzu, wie es z. B. nach der Narkose der Fall ist. Die ausschlaggebende ätiologische Bedeutung dieses Faktors konnten Gundel und eine Reihe anderer Autoren durch ihre Tierversuche zeigen. Läßt man normale Tiere pneumokokkenhaltige Flüssigkeit inspirieren, so kommt es in den meisten Fällen nicht zum Ausbruch einer Pneumonie. Ganz anders liegen die Verhältnisse, wenn man ein narkotisiertes Tier einige Atemzüge in einer Aufschwemmung von Pneumokokkenkulturen tun läßt. Es entsteht dann fast ausnahmslos eine typische Pneumonie. Das Zustandekommen dieser Schnüffelpneumonien glaubte man sich erklären zu können durch den Fortfall von Abwehrreflexen unter der Narkose und das damit ermöglichte Eindringen pneumokokkenhaltiger Flüssigkeit in die Atemwege. Diese Versuche sind von Bieling, Gundel, Neufeld, Kuhn u. a. nachgeprüft und weitergeführt worden. Danach konnte eine besondere Empfindlichkeit für Pneumokokkeninfektionen nicht nur nach der Narkose sondern auch bei jugendlichen und durch Ernährungsstörungen geschwächten Tieren nachgewiesen werden.

Von der gleichen ausschlaggebenden Bedeutung wie die Disposition für die Pathogenese der Pneumokokkenpneumonie ist auch die

Typenzugehörigkeit und -verteilung der Erreger. Eingehende Studien ausländischer und deutscher Autoren über die Typenverteilung der Pneumokokken, vor allem auch in der gesunden Bevölkerung, brachten die schon erwähnte grundlegende Wandlung in der Auffassung über die Pathogenese der Pneumonie. Diese Untersuchungen ergaben, daß 60—70% aller lobären Pneumonien durch die Pneumokokkentypen I und II hervorgerufen werden, während gleichzeitig bei Gesunden diese Typen sich nur in 1% der Fälle in den oberen Luftwegen nachweisen ließen. Daher setzte sich die Ansicht, daß die lobäre Pneumonie auf einer exogenen Infektion mit den offenbar besonders menschenpathogenen Typen I und II beruht, in den letzten Jahren immer mehr durch gegenüber der früheren Auffassung von der Autoinfektion.

Die Arbeiten von Neufeld und Haendel über die Typendifferenzierung und -verteilung der Pneumokokken haben gezeigt, daß hauptsächlich zwei Gruppen vorkommen, einerseits die saprophytischen, die man bei fast allen Gesunden regelmäßig antrifft, und andererseits die menschenpathogenen. Soweit die Pneumonie durch die saprophytischen Pneumokokkentypen III und IV (35%) hervorgerufen wird, kann vielleicht auch heute noch von einer Autoinfektion gesprochen werden, zumal da nach den Untersuchungen von Cecil, Baldwin u. a. in der Anamnese dieser Krankheitsfälle die Resistenzminderung eine große Rolle spielt. Weitaus häufiger aber muß eine exogene Infektion als ursächlich für die Erkrankung angesehen werden.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß für die Pathogenese der kruppösen Pneumonie Infektion und Immunitätslage ausschlaggebend sind. Über den Begriff der Disposition und Resistenz hinausgehend umfaßt das Wort Immunitätslage einerseits Pathogenität und Virulenz des Erregers und auf der anderen Seite die Reaktionsbereitschaft des Körpers. Die Disposition des Menschen für die lobäre Pneumonie scheint nach den einschlägigen Arbeiten Joppichs gering zu sein.

Aus den bisherigen Ausführungen hat sich die grundlegende Bedeutung der Typendifferenzierung der Pneumokokken für die neuesten Erkenntnisse auf dem Gebiete der Therapie und Patho-

genese der Pneumonie ergeben. In engem Zusammenhang mit der neuzeitlichen Auffassung der Pathogenese stehen auch die Anschauungen über das epidemiologische Verhalten der Pneumokokkeninfektionen.

So haben die Arbeiten amerikanischer und englischer, in letzter Zeit auch deutscher Autoren über die Typenverbreitung der Pneumokokken wesentliche Einblicke in die Epidemiologie der Pneumonie vermittelt. In Deutschland hat vor allem Gundel Untersuchungen über die Häufigkeit der verschiedenen Pneumokokkentypen in der gesunden Bevölkerung durchgeführt, ferner die Typenzugehörigkeit der Erreger bei Pneumoniekranken bestimmt und insbesondere auch auf ein gehäuftes Vorkommen desselben Pneumokokkentyps in der Umgebung solcher Kranker geachtet, gleichgültig ob es sich dabei gleichfalls um Pneumoniker oder aber um Gesunde, d. h. Umgebungspersonen handelte. Die Ergebnisse seiner Untersuchungen sind in folgender Tabelle zusammengefaßt.

	Typenverteilung in Prozent			
	Typ I	Typ II	Typ III	Gruppe IV
In der gesunden Bevölkerung	2,2	4,4	9,9	83,5
Bei Kranken	35,0	30,0	10,0	25,0

Diese Beobachtungen Gundels konnten durch Arbeiten anderer Autoren bestätigt werden, wie die nachstehend angeführten Zahlen zeigen.

	Typenzugehörigkeit in Prozent			
	Typ I	Typ II	Typ III	Gruppe IV
In der gesunden Bevölkerung	0	1,1	11,9	86,9
Bei Umgebungspersonen	5,5	3,5	17,0	74,0
Bei Pneumonikern	Typ I und II 57,5			

Wie schon bei der Besprechung der Pathogenese ausgeführt wurde, galt vor der Kenntnis der Typendifferenzierung der Pneumokokken die Pneumonie als Schulbeispiel für eine Autoinfektion. Eine solche Auffassung wird auch noch heute in einzelnen Lehrbüchern vertreten (v. Domarus). Es soll danach die Pneumonie

durch eine herabgesetzte Resistenz des Organismus und eine gesteigerte Virulenz des Erregers ausgelöst werden.

Diese Anschauung konnte auch nicht durch Beobachtungen von Pneumonieepidemien erschüttert werden. Beispiele für ein derartiges epidemisches Auftreten von Lungenentzündungen sind schon um die Mitte des vorigen Jahrhunderts von Hirsch an Hand der damals vorliegenden Berichte in einer zusammenfassenden Darstellung veröffentlicht. Auch aus neuerer Zeit liegen mehrfach Beschreibungen von Massenerkrankungen an lobärer Pneumonie vor, so vor allem in Gefängnissen, Kasernen usw. Besonderes Aufsehen erregte eine derartige Epidemie während des Baues des Panamakanals. Schließlich gehören hierher auch die gehäuften Erkrankungen an Lungenentzündung unter den Angehörigen der farbigen Rassen, die sich während des Weltkrieges in dem ungewohnten europäischen Klima aufhalten mußten.

Es wurden trotz all dieser Erfahrungen gegen eine Infektiosität der Pneumonie und für die Auffassung einer Autoinfektion immer wieder die Ergebnisse zahlreicher Untersuchungen angeführt, nach denen sich auch bei Gesunden Pneumokokken auf der Mund- und Rachenschleimhaut nachweisen ließen. Daraus wurde dann geschlossen, daß eine Übertragung der Erreger durch Kranke, Dauerausscheider oder Keimträger für das Zustandekommen der Erkankung keine Rolle spiele, sondern in erster Linie endogene Faktoren für die Entstehung der Pneumonie verantwortlich zu machen wären.

Aus diesen Gedankengängen erhellt schon die ausschlaggebende Bedeutung der Typenbestimmung der Pneumokokken bei Gesunden und Kranken für die Kenntnis von dem epidemiologischen Verhalten der Pneumonie.

Schon die ersten Untersuchungen in dieser Richtung, die in Amerika von Sailor, Wilson, Gordon und Seitz durchgeführt wurden, ließen ähnliche Ergebnisse erkennen, wie sie später in Deutschland von Gundel, Linden, Schwarz u. a. gefunden wurden und bereits in den vorstehenden Tabellen angeführt waren.

Die dort angegebenen Zahlen sind aus umfangreichen Untersuchungen gewonnen. Dabei zeigte sich, daß bei wiederholter bakte-

riologischer Bestimmung im Rachenabstrich Gesunder nahezu in 100% echte Pneumokokken nachzuweisen waren. Aus der Zusammenstellung von Gundel ergibt sich eindeutig die außerordentlich geringe Verbreitung der Typen I und II (zusammen 6,6%) in der Bevölkerung im Gegensatz zu dem häufigen Vorkommen der Erreger aus der Gruppe IV. Noch anschaulicher werden die Verhältnisse, wenn man die Untersuchungsergebnisse an Gesunden ohne Kontakt mit Pneummonikern und an nicht erkrankten Personen aus der Umgebung eines Pneumoniefalles vergleicht, wie es in der Tabelle II geschehen ist. Es können dann im ersten Fall Typ I und II nur bei 1,1% der Untersuchten, Pneumokokken der Gruppe IV bei 86,9% gefunden werden, bei den Umgebungspersonen dagegen betragen die entsprechenden Zahlen 9% und 74%. Eine Mittelstellung nimmt der Typ III ein.

Auch Gundel hat in weiteren Arbeiten seine Untersuchungen von diesem Gesichtspunkt aus durchgeführt. Nach seinen Veröffentlichungen ist der Unterschied in der Typenverteilung noch größer. Er fand bei Umgebungspersonen Pneumokokken vom Typ I und II in 12% gegenüber 0,8% bei den Kontrollflächen.

Diese Ergebnisse aus den Umgebungsuntersuchungen sind insofern von allergrößter Bedeutung für die Klärung der epidemiologischen Verhältnisse der Pneumonie, wenn man gleichzeitig die Typenverteilung in den Erkrankungsfällen berücksichtigt. Nach der Statistik Gundels lassen sich bei Pneumonikern in 65% Pneumokokken vom Typ I und II als Krankheitserreger nachweisen (Typ I 35%, Typ II 30%), die Gruppe IV dagegen nur in 25%. Ungefähr der gleiche Prozentsatz ergibt sich aus der anderen angeführten Tabelle, nach der 57,5% aller Pneumoniefälle durch die Typen I und II verursacht sind. Noch bedeutend häufiger fanden Wallbruch und Schäfer diese beiden Pneumokokkentypen bei Erkrankungen an typischer Lungenentzündung (93,4%).

Demnach konnten alle Autoren übereinstimmend durch die Typendifferenzierung bei den Erkrankungsfällen an kruppöser Pneumonie ein sehr starkes Überwiegen der Typen I und II feststellen, während die ubiquitär bei Gesunden vorkommenden Pneumokokken der Gruppe X ätiologisch nur eine geringe Rolle spielen. Durch die

Umgebungsuntersuchungen ist eindeutig erwiesen, daß die menschenpathogenen Typen vom Kranken auf Gesunde übertragen werden, da diese Erregergruppen bei Umgebungspersonen in einem ungleich höheren Prozentsatz nachgewiesen werden könnn, als es ihrer gewöhnlichen Verbreitung in der gesunden Bevölkerung entspricht. Für eine Übertragungsmöglichkeit lassen sich auch die Untersuchungsergebnisse Stillmanns anführen, der im Staub aus dem Aufenthaltsraum von Pneumonikern dieselben Pneumokokkentypen finden konnte, durch die die Erkrankung verursacht war.

Einen weiteren Beweis für eine tatsächliche Pneumokokkeninfektion von Mensch zu Mensch lieferten die Arbeiten von Öttinger und Masel. Sie teilten die einzelnen Typen noch in verschiedene Stämme ein nach ihrem abweichenden biologischen Verhalten. Insbesondere die unterschiedliche Vergärung von Kohlehydraten durch Pneumokokken (Inulin, Salicin, Mannit) gab die Möglichkeit einer weitergehenden Differenzierung. Auch durch diese Merkmale ließ sich bei Umgebungsuntersuchungen die Herkunft der bei Gesunden nachgewiesenen Pneumokokken von einer Infektionsquelle her beweisen. Vor allem Öttinger hat sich bei seinen Untersuchungen dieser Methode bedient. So konnte er z. B. bei sämtlichen Angehörigen einer Familie Pneumokokken vom Typ II nachweisen, die eine gleiche Vergärungsfähigkeit von Kohlehydraten zeigten, nachdem der Familienvater wegen einer Pneumonie in ein Krankenhaus eingeliefert worden war. Er wurde als mutmaßliche Infektionsquelle ermittelt, da bei ihm Erreger von demselben Typ mit den gleichen biologischen Eigenschaften gefunden wurden.

Nicht nur für die menschenpathogenen Pneumokokkentypen ist eine Übertragung sehr wahrscheinlich gemacht. Sie trifft wohl zum Teil auch für die Vertreter aus der Gruppe X zu. Nach Differenzierung derselben in mehr als 30 verschiedene Typen wurden innerhalb einzelner Gruppen der gesunden Bevölkerung Typenbestimmungen durchgeführt. Durch wiederholte Untersuchungen, wie sie insbesondere Gundel anstellte, konnte gezeigt werden, daß die Besiedlung der Rachenschleimhaut Gesunder mit einem bestimmten Pneumokokkentyp der Gruppe X weitgehend abhängig ist von den Um-

gebungspersonen. Dafür spricht eindeutig ein gleichsinniger Typenwechsel der nachweisbaren Erreger bei einem Kontakt mit Trägern eines anderen Pneumokokkentyps. Am ehesten erfolgt wohl die Übertragung durch Tröpfcheninfektion. Jedenfalls ist damit auch für die Besiedlung der Rachenschleimhaut Gesunder mit Typen der Gruppe X eine exogene Infektion sichergestellt, sodaß eine solche ganz allgemein für das Vorkommen von Pneumokokken im menschlichen Organismus vorausgesetzt werden muß. Die Beobachtungen über die Verbreitung der Typen aus der Gruppe X verdienen mehr theoretisches Interesse für den Beweis einer Kontagiosität der Pneumonie. Es kommt ihnen weniger eine praktische Bedeutung zu, da diese Erreger sich meist nur als Saprophyten in den oberen Luftwegen ansiedeln.

Aus allen angeführten Untersuchungen über die Verbreitung der einzelnen Pneumokokkentypen mit Hilfe der Typendifferenzierung ergibt sich übereinstimmend die Folgerung ,daß eine Infektiosität der Pneumonie durchaus anzunehmen ist. In demselben Sinne sprechen die Beobachtungen von Pneumonieepidemien, wie sie schon früher gelegentlich gemacht worden sind. Ältere Beispiele dafür wurden schon zu Beginn dieses Abschnittes erwähnt. Sie ließen eine endgültige Beurteilung über das epidemiologische Verhalten der Pneumonie aber nicht zu, da hierfür eine Typenbestimmung der Erreger unumgänglich notwendig ist. Erst in neuester Zeit konnte diese Bedingung erfüllt werden. Es liegen daher bis jetzt nur vereinzelte Berichte über gehäuftes Auftreten von Lungenentzündungen vor, bei denen der gleiche Erregertyp gefunden wurde.

Eine solche Beobachtung über das epidemische Auftreten von Pneumokokkenpneumonien in einem Niederlausitzer Dorf aus dem Frühahr 1935 stammt von Gundel und Wallbruch. Bei 18 Erkrankten konnten eindeutig Pneumokokken als Erreger festgestellt werden. In 17 Fällen ergab die serologische Differenzierung die Zugehörigkeit zum Typ I. Die vorgenommenen Umgebungsuntersuchungen an 30 Gesunden ließen bei 20 Personen im Rachenabstrich bzw. in der Mundflüsigkeit den gleichen Erreger nachweisen.

Dieselben Autoren, außerdem Schäfer, ferner in jüngster Zeit Schröder und Cooper konnten über weitere derartige Fälle mit gleichzeitiger Typendifferenzierung berichten. Pneumonieendemien vom Typus I und II beschrieben Joppich und Winkelmann. Ein ähnliches Vorkommnis teilte Blumberg aus dem Memelgebiet mit, bei dem die Ausbreitung einer Pneumonieepidemie von einer Infektionsquelle sehr wahrscheinlich war. Ein Beweis für die Kontagiosität der Erkrankung konnte aber nicht erbracht werden, da die Typendifferenzierung der Pneumokokken aus äußeren Gründen unterbleiben mußte.

Gorgas brachte die theoretischen Erkenntnisse über die Infektiosität der Pneumokokkenerkrankungen praktisch zur Anwendung. Um eine Pneumonieepidemie in den Minen Südafrikas zu bekämpfen, führte er eine strenge Isolierung durch. Die guten Erfolge dieser Maßnahme bewiesen, daß eine exogene Infektion für die Entstehung der Lungenentzündung in der Tat ursächlich eine Rolle spielt.

Die Zuordnung der Pneumonie zu den echten Infektionskrankheiten ist aber nur für die Krankheitsbilder zulässig, die auf eine Infektion mit den Pneumokokkentypen I und II zurückgehen. Die Sonderstellung dieser beiden Typen ist aus den mehrfach erwähnten zwei Tabellen über ihr Vorkommen bei Gesunden und Kranken ersichtlich. Sie haben als typische menschenpathogene Infektinoserreger zu gelten, die sich fast ausschließlich nur bei Kranken und in einem geringeren Prozentsatz bei Umgebungspersonen nachweisen lassen.

Im Gegensatz dazu stehen die Pneumokokken der Gruppe X, die nach den angeführten Arbeiten der verschiedensten Autoren bei wiederholten Untersuchungen der gesunden Bevölkerung in fast 100% der Fälle gefunden werden. Unter normalen Verhältnissen führt ihre Anwesenheit im menschlichen Organismus nicht zu irgendwelchen Krankheitserscheinungen. Daß auch für sie eine Übertragung von Mensch zu Mensch durch die Differenzierung in verschiedene Typen erwiesen wurde, hat nur die schon hervorgehobene prinzipielle Bedeutung im Hinblick auf die exogene Infektionsmöglichkeit mit Pneumokokken. Ätiologisch für eine Erkrankung kommt die Gruppe X ähnlich wie der Pneumokokkentyp III nur in Betracht bei einer

sehr stark herabgesetzten Resistenz des Organismus. Eine Virulenzsteigerung der sonst saprophytären Keime konnte nicht beobachtet werden. Demnach werden diese Erreger noch am häufigsten bei dystrophischen Säuglingen, ferner infolge schwerer Kachexien als Ursache für eine ernstere Krankheit gefunden. Da sie ubiquitär anzutreffen sind, spielt eine exogene Infektion kaum eine Rolle.

Nur inbezug auf die Erkrankungen durch die Pneumokokken der Gruppe X und des Typ III kann heute noch die alte Anschauung beibehalten werden, daß es sich bei der Pneumonie um eine Autoinfektion handelt. Tatsächlich sind in diesen Fällen endogene Momente für die Krankheitsentstehung in erster Linie verantwortlich zu machen. Solange aber eine Typendifferenzierung nicht möglich war, ließ sich ein eindeutiger Beweis nicht erbringen, daß es sich bei den Pneumonien der Typen I und II hingegen um eine echte Infektionskrankheit handelt.

Erschwerend für die Erkennung des infektiösen Charakters der Pneumonie war noch der Umstand, daß eine direkte Übertragung der Erkrankung von einem Pneumoniker auf einen Gesunden kaum je beobachtet werden konnte. Wohl aber ist nach einer Veröffentlichung von Robertson in einem Laboratorium eine direkte Infektion mit virulenten Pneumokokkenkulturen bei zwei gleichzeitigen Pneumoniefällen einwandfrei erwiesen worden.

Im allgemeinen ist für die Entstehung einer Pneumonieepidemie und auch in Einzelfällen für die Übertragung der Erkrankung vom Pneumoniker auf die Umgebung nicht in erster Linie ein direkter Kontakt mit dem Kranken erforderlich. Weit häufiger erfolgt die Ausbreitung der Krankheit durch Keimträger, die durch unmittelbare Berührung mit dem Krankheitsfall mit virulenten Pneumokokkentypen infiziert sind, ohne selbst zu erkranken. Es kommt bei ihnen nicht zu den ausgeprägten klinischen Zeichen einer Pneumonie, da hierzu außer der exogenen Infektion mit pathogenen Keimen auch noch eine vorhandene Disposition Voraussetzung ist. Durch das verhältnismäßig seltene Zusammentreffen dieser beiden ausschlaggebenden Momente ist die Tatsache erklärt, daß in der direkten Umgebung

der Pneumoniker nicht häufiger weitere Krankheitsfälle beobachtet werden.

Die Disposition zur Pneumonie wird vor allem durch Kälte- und Nährschäden geschaffen. Bei einer nur gering herabgesetzten Resistenz kommt es nach Joppich durch die Infektion mit Pneumokokken in vielen Fällen nur zu einem uncharakteristischen Katarrh der oberen Luftwege.

Die große Bedeutung der Reaktionslage des Organismus konnte auch durch Tierversuche bestätigt werden, nach denen es kaum je gelang, selbst mit unverdünnten Pneumokokkenkulturen bei gesunden Meerschweinchen experimentell eine Pneumonie zu erzeugen. Weitere derartige Untersuchungen wurden schon bei der Besprechung der Pathogenese der Lungenentzündung erwähnt.

Die epidemiologischen Verhältnisse der Pneumonie scheinen demnach durch die Untersuchungen über die Typenverbreitung der Pneumokokken bei Gesunden, Umgebungspersonen und Kranken einigermaßen geklärt. Die lobäre Pneumokokkenpneumonie vom Typ I und II ist somit nach den Arbeiten von Gundel, Schäfer, Joppich, Wallbruch und vielen anderen, zum Teil auch hier genannten Autoren als echte Infektionskrankheit anzusehen, wenn auch die Bedeutung der Abwehrlage in keiner Weise gering eingeschätzt werden darf. Das Auftreten von Pneumonieepidemien scheint also durchaus im Bereich der Möglichkeit zu liegen, besonders wenn man die Übertragung durch Dauerausscheider und Keimträger berücksichtigt, die nach Lauche die größte Infektionsgefahr darstellen. Die verhältnismäßig seltene Beobachtung von epidemischem Auftreten der Lungenentzündung ist erklärt durch die Tatsache, daß die 2 vielleicht ätiologisch maßgebenden Faktoren der exogenen Infektion und der Disposition nicht häufiger zusammentreffen. Daß es sich bei gehäuftem Auftreten von Pneumonien tatsächlich um eine Epidemie handelt, kann eindeutig nur durch die Typendifferenzierung bewiesen werden. Berichte von einwandfrei geklärten Pneumonieepidemien liegen in Deutschland nur in geringer Anzahl vor, da eine Typenbestimmung der Pneumokokken

bei Verdacht auf eine epidemische Verbreitung der Lungenentzündung erst in jüngster Zeit durchgeführt wurde.

Nachfolgende Beobachtungen aus der Medizinischen Universitätsklinik in Bonn über ein gehäuftes Auftreten von kruppösen Pneumonien erscheinen mitteilenswert, da sie vielleicht geeignet sind, in gewissem Maße die theoretischen Erkenntnisse über die Epidemiologie der Pneumonie durch die praktische Erfahrung weiter zu sichern.

Als aus einer größeren Lagergemeinschaft von 170 jungen Männern innerhalb von etwa 8 Tagen 6 Personen mit echter lobärer Pneumonie in die Klinik zur stationären Aufnahme kamen, wurde bei diesen Kranken eine Typenbestimmung der Erreger durchgeführt und entsprechende Untersuchungen der Umgebungspersonen vorgenommen. Bei 5 von den 6 Pneumoniefällen konnte der Pneumokokkentyp II als Krankheitserreger im Sputum nachgewiesen werden.

Die Typendifferenzierung wurde mit Hilfe des Tierversuchs durchgeführt. Von dem Sputum bzw. Rachenabstrich der Untersuchten wurden je 2 Mäusen 0,5 ccm intraperitoneal injiziert. Nach dem Tode der Tiere wurde dann die serologische Typendiagnose durch die schon geschilderten Neufeld'sche Agglutinationsreaktion gestellt.

Die vorgenommenen Umgebungsuntersuchungen erstreckten sich auf 38 Personen, die mit den Pneumoniefällen in näheren Kontakt gekommen waren. Dabei konnten bei 15 Personen virulente Pneumokokken nachgewiesen werden. Die Typenbestimmung ergab in 4 Fällen die Zugehörigkeit zum Typ II.

Während nach den früher angeführten Arbeiten von Gundel, Neufeld, Schnitzer u. a. bei der gesunden Bevölkerung sich der Pneumokokkentyp II nur in 1—1,5% der Fälle nachweisen läßt, liegt die hier festgestellte Häufigkeit dieses Erregertyps weit über jenen Prozentzahlen, die durch umfangreiche Reihenuntersuchungen Gesunder gefunden sind. Danach hat die Annahme die größte Wahrscheinlichkeit für sich, daß diese Abweichung von den normalen Verhältnissen auf eine Infektion der Umgebungspersonen durch die

Pneumoniker zurückgeht. Das ist besonders nahe liegend, wenn man berücksichtigt, daß die beobachteten Erkrankungen an Lungenentzündung ebenfalls zum großen Teil durch denselben Pneumokokkentyp verursacht waren. Ferner spricht für eine derartige Übertragung der Erreger von den Kranken auf die Gesunden das Ergebnis einer späteren Untersuchung, die nur in 2 Fällen den Typ II der Pneumokokken nachweisen ließ, während bei einer letzten Kontrolle innerhalb von 4 Wochen seit dem Auftreten des ersten Pneumoniefalles ein derartiger bakteriologischer Befund bei keinem der Untersuchten mehr zu erheben war.

Die angeführten Feststellungen über die Typenverbreitung der Pneumokokken bei den Umgebungspersonen, für die eine Infektionsmöglichkeit durch die Pneumoniefälle nahe lag, sprechen doch wohl mit größter Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Pneumonieepidemie.

Es darf danach für die Entstehung der gehäuften Erkrankungen an Lungenentzündung vielleicht die Voraussetzung gemacht werden, daß sich in dem untersuchten Personenkreis 1 oder 2 Träger des Pneumokokkentyps II befanden, durch welche die pathogenen Keime verstreut wurden. Durch die leichteren katarrhalischen Erkrankungen der oberen Luftwege bei vielen Umgebungspersonen, die auch noch bei den späteren Untersuchungen festgestellt werden konnten, wurde eine Weiterverbreitung der virulenten Erreger von den Keimträgern aus wesentlich erleichtert. Ein Teil der Infizierten erkrankte unter dem klinischen Erscheinungsbild einer Pneumonie; es handelte sich dabei um Menschen, bei denen wohl eine Disposition für diese Krankheit vorlag. Die übrigen ließen lediglich bei der Umgebungsuntersuchung die Pneumokokken des gleichen Typs nachweisen. Sie boten jedoch keine Krankheitszeichen, da bei ihnen nur die Infektion, nicht aber die Disposition vorhanden war, sodaß es nicht zur Entstehung einer Lungenentzündung kam. Nach der Einlieferung der Pneumoniker in die Klinik war die Infektionsquelle für die Umgebung beseitigt. Dementsprechend konnten bei den späteren Kontrollen Pneumokokken vom Typ II in diesem Personenkreis nicht mehr nachgewiesen werden.

Nach diesen Beobachtungen scheint doch die Annahme begründet zu sein, daß es sich bei der Pneumonie um eine echte Infektionskrankheit handelt. Allerdings muß, wie schon mehrfach betont, für die Entstehung des klinischen Krankheitsbildes eine entsprechende Disposition des befallenen Organismus vorausgesetzt werden.

Die nachstehende Tabelle zeigt eine Zusammenstellung der Untersuchungsergebnisse bei 38 Umgebungspersonen, für die ein naher Kontakt mit den Pneumoniefällen nachgewiesen war. Diese Umgebungsuntersuchungen wurden 3 mal in Abständen von etwa 3—4 Wochen durchgeführt.

Umgebungs-personen	Nachgewiesener Pneumokokkentyp		
	am 24. 11. 38	am 16. 12. 38	am 21. 1. 39
1. W.	2	2	—
2. S.	2	—	—
3. M.	2	—	—
4. Sch.	2	—	—
5. Si.	3	—	3
6. R.	3	2	—
7. Schu.	3	3	3
8. Me.	3	3	—
9. Ra.	3	3	3
10. Wa.	3	—	—
11. Schn.	6	—	—
12. Ri.	8	8	8
13. We.	11	—	—
14. Schl.	22	—	—
15. Ro.	25	—	—
16.—38.	—	—	—

Die mitgeteilten Beobachtungen über ein gehäuftes Vorkommen von Pneumonieerkrankungen innerhalb eines Personenkreises lassen keine endgültigen Schlüsse auf das epidemiologische Verhalten der Pneumokokkeninfektionen zu. Hierfür ist die Zahl der Erkrankten und der untersuchten Umgebungspersonen in keiner Weise ausreichend. Immerhin läßt sich zusammenfassend sagen, daß in Übereinstimmung mit den Erfahrungen amerikanischer und englischer sowie in neuester Zeit auch deutscher Autoren die Annahme durchaus berechtigt erscheint, daß Pneumonieepidemien vorkommen können. Zur vollständigen Klärung des epidemiologischen Problems bedarf es aber noch weiterer Beobachtungen an einem großen Krankengut, insbesondere aber auch noch eingehender Umgebungsuntersuchungen, um die bisherigen Erkenntnisse durch die praktische Erfahrung zu sichern.

Es sei mir an dieser Stelle gestattet, Herrn Oberarzt Dozent Dr. Heymer für die freundliche Überlassung der Arbeit und die Übernahme des Referats sowie Herrn Professor Dr. Martini für die Übernahme des Korreferats meinen besten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

1. Abdülkadir Noyan: Dtsch. med. Wschr. 1937, Nr. 5, S. 187.
2. Abramson: Nature, 1935, 135, S. 995.
3. Amoß, H.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. Vol. 28, S. 23—25:
4. Armstrong, R.: Brit. med. J. 1931, S. 214, 931—936.
5. — Brit. med. J. 1932, S. 187.
6. Avery, Chiekering and Dochez: Monographs of the Rockefeller Institute for medical research. 1917, Nr. 7.
7. Avery and Dochez: J. of exper. med. 1917, Vol. 26, S. 477.
8. Avery, Goebel, Heidelberger: J. of exper. med. 1917, Vol. 26, S. 277.
9. — — — J. of exper. med. 1929, Vol. 50, S. 533.
10. — — — J. of exper. med. 1933, Vol. 58, S. 731.
11. Avery a. Heidelberger: J. of exper. med. 1925, Vol. 43, S. 367.
12. Ballmann: Dtsch. med. Wschr. 1937, Nr. 13, S. 508.
13. Bardachzi u. Sekeles, W.: Med. Klin. 1933, S. 1374.
14. Beaumont: Dtsch. med. Wschr. 1937, Nr. 5, S. 186.
15. Becker: Münch. med. Wschr. 1934, S. 1487.
16. Bergr: Med. Klin. 1934, S. 893.
17. Berger u. Engelmann: Klin. Wschr. 1926, Nr. 14, S. 599.
18. Berger u. Erlenmeyer: Z. Hyg. 1931, Bd. 113, S. 79.
19. Bergmann, v.: Hdb. d. inn. Med. 1926, 4, 2, S. 448.
20. Bieling, R.: Etstehung u. biol. Bekämpfung typischer Infektionskrankheiten. 1937, S. 50.
21. Bieling u. Pelrichs, L.: Ztschr. f. Immunfschg. 1936, Bd. 89, H. 5.
22. — — Z. Hyg. 1936, Bd. 89, S. 312.
23. Blanke: Med. Welt 1938, Nr. 45, S. 1594.
24. Bottcher, G.: Arch .klin. Med. Bd. 98, S. 93.
25. Bolmholtzer: Dtsch. med. Wschr. 1937, Nr. 26, S. 1001.
26. Brandenburg: Med. Klin. 1938, Nr. 48, S. 1596.
27. Bürgers: Zbl. f. Bakt., Parasitenkunde und Infektionskrkht. 1905, Abt. I.
28. Bürgers u. Herz: Zbl. Bakter. 1923/24 Bd. 91, S. 42.
29. Bullowa, J.: J. amer. med. Assoc. Bd. 90, S. 1354—58.
30. — Klin. Wschr. 1936, S. 773.
31. Bullowa, Sommers and Turner: J. amer. med. Assoc. 1935, S. 105.

32. Cecil, Baldwin and Larsen: Arch. int. Med. 1927, Vol. 40, S. 253.
33. Cecil and Blake: J. of exper. med. 1920, S. 516, 657.
34. Cecil and Plummer: J. amer. med. Assoc. 1930, Vol. 95, S. 1547.
35. Cecil and Suttliff: J. amer. med. Assoc. Vol. 91, S. 2035.
36. Chesney: J. of exper. med. 1916, Vol. 24, S. 387.
37. Christen: Med. Klin. 1937, Nr. 22.
38. Christensen: Studies on the pneumococcustypes. Kopenhagen 1923.
39. Dochez: J. of exper. med. 1912, Vol. 16, S. 680.
40. Duken: Klin. Wschr. 1930, S. 2195.
41. Eguchi, Ch.: Z. Hyg. 1925, Bd. 105, S. 74.
42. Eimer, K.: Ther. d. Gegenw. 1936, S. 49.
43. Fawitzky, A.: Arch. klin. Med. Bd. 50, S. 151.
44. Felton, L.: J. of Immunol. 1932, Vol. 22, S. 453.
45. — J. of Immunol. 1931, Vol. 21, S. 341.
46. Freund: Z. Hyg. 1926, Bd. 106, S. 627.
47. Friedemann: Med. Klin. 1929, Nr. 42, S. 1611.
48. Frommelt: Med. Klin. 1937, Nr. 30.
49. Griva, L.: Dtsch. med. Wschr. 1937, Nr. 5, S. 189.
50. Gromoff: Med. Welt 1937, Nr. 4, S. 124.
51. Gundel, M.: Klin. Wschr. 1931, Nr. 10, S. 728—30, 731 ff.
52. — Die Typenlehre in der Mikrobiologie. 1934, S. 62.
53. — Zbl. Bakt. 1931, Bd. 122, S. 112—131.
54. — Erg. Hyg. 1931, Bd. 12, S. 132—267.
55. — Z. Hyg. 1933, Bd. 114, S. 659, 678.
56. — Z. Hyg. 1931, Bd. 112, S. 1.
57. — Erg. inn. Med. 1932, S. 44.
58. — Klin. Wschr. 1933.
59. — Zbl. Bakter. I, 1933, S. 127
60. — Z. Immunfschg. 1931, Bd. 73, S. 193—220.
61. Gundel u. Okura: Klin. Wschr. 1933, S. 417.
62. Gundel u. Linden: Z. Hyg. 1931, Bd. 112, S. 1—39.
63. — — Zbl. Bakter. 1931, Bd. 121, S. 349.
64. Gundel u. Schäfer: Arch. f. Hyg. 1932, Bd. 108, S. 94.
65. — — Arch. klin. Med. Bd. 35, S. 355.
66. Gundel u. Seitz: Klin. Wschr. 1929, Nr. 28, S. 1083.
67. — — Klin. Wschr. 1933, S. 929.
68. — — Z. Immunfschg. 1933.
69. Gundel u. Schwarz: Z. Hyg. 1932, Bd. 113, S. 411.
70. Gundel u. Wallbruch: Dtsch. med. Wschr. 1935, S. 539.

71. Gundel u. Wasu, Ch.: Z. Hyg. 1931, Bd. 112, S. 436—462.
72. Habbe, K.: Dtsch. med. Wschr. 1929, Nr. 44, S. 1506—1508.
73. Haberkorn: Münch. med. Wschr. 1938, Nr. 49, S. 1934.
74. Haendel u. Lange: Z. Hyg. 1929, Bd. 110, S. 1—21.
75. Hallermann u. Kähler: Klin. Wschr. 1930, Nr. 9, S. 650 bis 652.
76. Hartwich: Ztb. inn. Med. 1929, S. 361—367.
77. Haurowitz: Med. Klin. Jg. 34, S. 873.
78. Heidelberger and Avery: J. of exper. med. 1923, Vol. 38, S. 37.
79. — J. of exper. med. 1924, Vol. 40, S. 301.
80. Hensel: Z. Hyg. 1936, Bd. 118, S. 388.
81. Herbst: Med. Klin. 1937, Nr. 40, S. 1340.
82. Hermann: Med. Welt 1937, Nr. 50, S. 1742.
83. Hetsch, H.: Med. Klin. 1938, Nr. 14, S. 460—463.
84. Heymer, A.: Fortschr. d. Ther. 1933, H. 12.
85. Hochwald: Dtsch. med. Wschr. 1937, Nr. 5, S. 182.
86. Hirsch: Hdb. d. histol.-geogr. Pathol. Stgt. 1886, S .77.
87. Hottinger: Ztschr. exp. Med. Bd. 37, S. 454.
88. Ihsan-Aksan: Dtsch. med. Wschr. 1937, Nr. 26, S. 998.
89. Janssen, H. A.: Arch. klin. Med. Bd. 35, S. 355.
90. Jegorow: Klin. Med. 1936, Nr. 14, S. 8.
91. Joppich, G.: Klin. Wschr. 1934, I, S. 661.
92. — Klin. Wschr. 1936, Nr. 31, S. 1096.
93. Kalbfleisch: Dtsch. med. Wschr. Jg. 64, S. 1601.
94. Kemkes, H.: Med. Klin. 1929, S. 1611.
95. — Klin. Wschr. 1936, Nr. 14, S. 8.
96. — Fortschr. d. Ther. 1938, H. 3, S. 139.
97. — Klin. Wschr. 1922, S. 2367.
98. — Klin. Wschr. 1932, II, S. 1632.
99. — Med. Welt 1938, Nr. 42, S. 1484.
100. — Med. Welt 1938, Nr. 45, S. 1594.
101. — Klin. Wschr. 1938, Nr. 48.
102. Kilian: Z. Hyg. 1925, Bd. 104, S. 489.
103. Kimura, R.: Z. Hyg. 1927, Bd. 107, S. 390—395.
104. Klemperer, G.: Berl. klin. Wschr. 1891, S. 833, 869.
105. Kràmár, E.: Arch. Kinderheilkd. 1929, Bd. 39, S. 73—96.
106. — Arch. Kinderheilkd. 1930, Bd. 41, S. 278—283.
107. Krischnamurti: Arch. f. Hyg. 1935, Bd. 114, S. 121.
108. Kroehnert u. Günzel: Fschr. Ther. 1937, H. 8, S. 460.
109. Kruse u. Pansini: Z. Hyg. 1892, Bd. 11, S. 279.
110. Kuhn u. Dombrowsky: Dtsch. med. Wschr. 1932, Nr. 24.

Lebenslauf.

Als Tochter des Arztes Hermann Kölle und seiner Ehefrau Anna, geb. Meurer, wurde ich, Martha Kölle, am 18. Mai 1909 in Kassel geboren. Von 1916—1926 besuchte ich die Kuratoriumsschule in Kassel, anschließend bis 192 9das städtische Oberlyzeum daselbst, wo ich im Februar 1929 die Reifeprüfung bestand. Im April des gleichen Jahres begann ich das Studium der Geschichte, das ich bis 1930 in Göttingen, anschließend bis zum S.S. 1932 in Bonn fortsetzte. Vom S.S. 1932 ab studierte ich Medizin in Bonn, wo ich im Juli 1934 die ärztliche Vorprüfung bestand. Die klinischen Semester verbrachte ich ebenfalls in Bonn und bestand das Staatsexamen am 6. 1. 1938. Während des Praktischen Jahres war ich vom 7. 1. bis 1. 5. 1938 an der Universitäts-Hautklinik, anschließend an der Medizinischen Universitätsklinik Bonn tätig, wo ich noch heute als Volontärärztin beschäftigt bin. Am 7. 1. 1939 erhielt ich die Bestallung als praktischer Arzt.